

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2 0 0 4 年 7 月 1 2 日

出 願 番 号

Application Number:

特 願 2 0 0 4 - 2 0 5 0 4 3

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 2 0 5 0 4 3

出 願 人

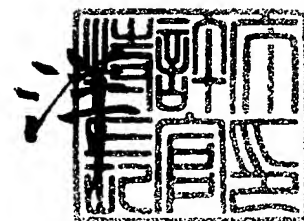
Applicant(s):

太田製薬株式会社

2 0 0 5 年 8 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【官 公 司】 特 許 願
【整理番号】 P-C40759
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/00
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区三条町5-1番地 太田製薬株式会社内
 【氏名】 神 力
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区三条町5-1番地 太田製薬株式会社内
 【氏名】 辰巳 昇
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区三条町5-1番地 太田製薬株式会社内
 【氏名】 大樂 真健
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区三条町5-1番地 太田製薬株式会社内
 【氏名】 福島 史憲
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区三条町5-1番地 太田製薬株式会社内
 【氏名】 清水 俊夫
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区三条町5-1番地 太田製薬株式会社内
 【氏名】 富樫 美津雄
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区三条町5-1番地 太田製薬株式会社内
 【氏名】 二宮 宏
【特許出願人】
 【識別番号】 591041130
 【氏名又は名称】 太田製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100100549
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 川口 嘉之
 【電話番号】 03-3669-6571
 【連絡先】 担当
【選任した代理人】
 【識別番号】 100089244
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 遠山 勉
【選任した代理人】
 【識別番号】 100090516
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 松倉 秀実
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 192372
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

BEST AVAILABLE COPY

【請求項 1】

5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤および水を含み、pHが7以下であるゼリー状経口医薬組成物。

【請求項 2】

還元剤をさらに含む、請求項 1 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 3】

前記5-HT₃受容体拮抗剤がアザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロンもしくはオンダンセトロン、またはこれらの有機酸塩もしくは無機酸塩である、請求項 1 または 2 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4】

前記ゲル化剤が、カラギーナン、ペクチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、マンナン、コンニャク、コンニャクマンナン、グルコマンナン、キトサン、キサンタンガム、タマリンド種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、もしくはカシアガム、またはこれらの2種以上の組み合わせである、請求項 1 または 2 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 5】

前記ゲル化剤がカラギーナンを含み、該カラギーナンがカッパ（ κ ）カラギーナン及び／又はイオタ（ ι ）カラギーナンである、請求項 1 または 2 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 6】

増粘剤をさらに含む、該増粘剤がローカストビーンガム、アラビアゴム、トラガント、デキストリン、デキストラン、アラビノガラクトタン、プルラン、カルメロースナトリウム、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コポリドン、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、もしくはマクロゴール、またはこれらの2種以上の組み合わせである、請求項 1 または 2 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 7】

カリウムまたはカルシウムの水溶性塩類をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物を遮光タイプの容器に収容させた経口医薬。

【発明の名称】 経口医薬組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は5-HT₃受容体拮抗剤を含むゼリー状経口医薬組成物に関する。より詳しくは、癌患者、高齢者又は嚥下障害の患者にとって服用し易く、外観および均一性等の保存安定性が確保された、ゼリー状経口医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

抗悪性腫瘍剤を投与される患者（癌患者）にとって、副作用である悪心・嘔吐、唾液分泌減少等に伴う口渇、口内炎、舌炎、口角炎、食欲不振、胃部不快感、胃痛等は、大変苦しいものであり、なかでも嘔吐は癌患者を最も苦しめる副作用である。また、癌患者の中でも、特に高齢者又は嚥下障害者の癌患者の場合、唾液分泌減少や口渇により、服薬することが大変困難になることも問題のひとつである。

【0003】

5-HT₃受容体拮抗剤は、抗悪性腫瘍剤の投与による副作用である悪心・嘔吐に対して優れた抑制効果を有する。5-HT₃受容体拮抗剤は、即効性が期待できる注射剤として主に使用されている。注射剤は入院している癌患者に使用される場合には問題がないが、一方、退院後の癌患者が、在宅・外来治療におけるセルフメディケーションのために注射剤を使用することは困難である。したがって、抗悪性腫瘍剤の投与を受ける退院後の癌患者が服用（内服）するための、悪心・嘔吐の制吐剤（好ましくは5-HT₃受容体拮抗剤の製剤）が必要とされている。

すなわち、悪心・嘔吐の制吐剤（例えば、5-HT₃受容体拮抗剤の製剤）であって、退院後の癌患者、特に高齢者又は嚥下障害者の癌患者が安心して服用できる製剤の開発が望まれている。

なお、これらの制吐剤は、臨床的には通常、抗悪性腫瘍剤の投与1～2時間前に内服されることが多い。

【0004】

一般に、セルフメディケーションに対しては錠剤及び細粒剤等の経口製剤が適用されているが、これらの剤型は嚥下能力が低下した高齢者や嚥下障害者には服用が困難な剤型であり、さらには抗悪性腫瘍剤による過敏な嘔吐作用に対しても非常に服用困難な剤型である。そこで、これらの患者にとって服用しやすい固形製剤として、口中の唾液で速やかに崩壊や溶解するタイプの錠剤も開発されている。しかしながら、癌患者、高齢者又は嚥下障害者の多くは、唾液分泌機能低下による口渇を伴うため、口中の唾液で崩壊または溶解するタイプの錠剤も、そのような患者にとっては服用性が向上した剤型とは言い難い。

【0005】

一方、服用性が向上した剤型としてゼリー状の経口医薬組成物も知られている。例えば、離礁しにくく、安定性に優れ、のどごしがよいという特徴を有するゼリー状の経口医薬組成物（特開平9-187233）、ゼリー状の経口医薬組成物を簡便にかつ瞬時に服用することができる容器（特開平9-194346）などが報告されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、5-HT₃受容体拮抗剤を主薬とし、保存安定性が確保され、風味や喉ごしが良く、簡便な取り扱いで瞬時に服用することができるゼリー状の経口医薬組成物の製剤を提供することを課題とする。

それにより、癌患者（特に、唾液分泌機能低下による口渇を伴う患者）が服用しやすく、かつ抗悪性腫瘍剤による副作用（悪心・嘔吐）を抑制しうる製剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記状況を踏まえて鋭意研究した結果、5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤及び水を含み、pHが7以下であるゼリー状製剤が、保存安定性に優れ、風味や喉ごしが良く、癌患者（特に唾液分泌機能低下による口渇を伴う患者）にとって服用しやすく、かつ抗悪性腫瘍剤による副作用（悪心・嘔吐）を抑制しうる製剤であることを見出した。

【 0 0 0 8 】

すなわち、本発明は以下に示す通りである。

【1】 5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤および水を含み、pHが7以下であるゼリー状経口医薬組成物。

【2】 還元剤をさらに含む、【1】に記載の経口医薬組成物。

【3】 前記5-HT₃受容体拮抗剤がアザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロンもしくはオンダンセトロン、またはこれらの有機酸塩もしくは無機酸塩である、【1】または【2】に記載の経口医薬組成物。

【4】 前記ゲル化剤が、カラギーナン、ペクチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、マンナン、コンニャク、コンニャクマンナン、グルコマンナン、キトサン、キサンタンガム、タマリンド種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、もしくはカシアガム、またはこれらの2種以上の組み合わせである、【1】または【2】に記載の経口医薬組成物。

【5】 前記ゲル化剤がカラギーナンを含み、該カラギーナンがカッパ（ κ ）カラギーナン及び／又はイオタ（ ι ）カラギーナンである、【1】または【2】に記載の経口医薬組成物。

【6】 増粘剤をさらに含む、該増粘剤がローカストビーンガム、アラビアゴム、トラガント、デキストリン、デキストラン、アラビノガラクトラン、ブルラン、カルメロースナトリウム、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コポリドン、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、もしくはマクロゴール、またはこれらの2種以上の組み合わせである、【1】または【2】に記載の経口医薬組成物。

【7】 カリウムまたはカルシウムの水溶性塩類をさらに含む、【1】または【2】に記載の経口医薬組成物。

【8】 【1】～【7】のいずれかに記載の経口医薬組成物を遮光タイプの容器に収容させた経口医薬。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 0 9 】

本発明のゼリー状経口医薬組成物（以下、「本発明の組成物」とも称する）は、5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤及び水を含み、pHが7以下であることを特徴とする。

【 0 0 1 0 】

本発明の組成物に含まれる5-HT₃受容体拮抗剤としては、アザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン及びオンダンセトロンが挙げられる（以下、これらを総称して「セトロン剤」とも称する）。組成物中において5-HT₃受容体拮抗剤（好ましくはセトロン剤）は、製剤処方条件（pHや存在するアニオンの種類など）によって、カチオンとの塩（例えば塩酸塩）として、アニオンとの塩として、遊離体として、またはこれらの混合物として存在している。

【 0 0 1 1 】

5-HT₃受容体拮抗剤は、一回あたり、通常、約1～11mg服用される（5-HT₃受容体拮抗剤の種類によって異なる）。また、服用しやすい（例えば一口で服用できる）本発明のゼリー剤の重量の目安は、約0.5～約10gである。よって、5-HT₃受容体拮抗剤の含有量は、組成物全量に対して0.001～20質量%であることが好ましく、0.01～10質量%であることがより好ましい。

【 0 0 1 2 】

本発明の組成物に含まれるゲル化剤は、カラギーナン、ペクチン、寒天、アルギン酸、

ノルマン酸、トウモロコシ多糖、セロファン、マンナン、コンニャク、コンニャクマンナン、フルコマンナン、キトサン、キサンタンガム、タマリンド種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、カシアガム、タラガム、グアーガム、サイリウムシートガム、ガッティガムなどが挙げられ、これらを単独で又は2種以上を併用する。

これらゲル化剤のゼリー状組成物全量に対する添加量は0.01～7質量%、より好ましくは0.05～5質量%、更に好ましくは0.1～3質量%である。

【0013】

本発明の組成物に含まれるゲル化剤の少なくとも一部はカラギーナンまたはペクチン（特にカラギーナン）であることが好ましい。カラギーナンまたはペクチンは、後述するように、増粘剤（特にローカストビーンガム）と組み合わせられることにより、組成物の特性を改善し得るからである。

【0014】

カラギーナンは、海藻から抽出された多糖類で、分子中に含まれる硫酸基およびアンヒドロ基の量の相違によってカッパ（ κ ）、イオタ（ ι ）及びラムダ（ λ ）の3つのタイプがある。本発明の組成物に含まれるカラギーナンはいずれのタイプのものでもよいが、好ましくはカッパタイプのカラギーナンもしくはイオタタイプのカラギーナン、またはそれらの混合物である。

本発明者等は、5-HT₃受容体拮抗剤（好ましくはセトロン剤）又はその有機酸塩もしくは無機酸塩は、カッパタイプまたはイオタタイプのカラギーナンのゼリー状ゲル形成を阻害することはないことを見出した。カラギーナンは、水に分散されて約60℃以上に加熱されると、ランダムコイル状分子となって溶解する。この溶液を冷却していくと、分子間の会合によりダブルヘリックスが形成され、これがジャンクションゾーンとなってゼリー状ゲルが形成される。しかしながら、5-HT₃受容体拮抗剤（好ましくはセトロン剤）又はその有機酸塩もしくは無機酸塩は、ラムダタイプのカラギーナンのダブルヘリックスの形成を阻害し得るため、ゼリー状ゲルを形成させないことがある。

したがって、前記したように本発明の組成物に含まれるカラギーナンは、カッパタイプのカラギーナンもしくはイオタタイプのカラギーナン、またはそれらの混合物であることが好ましい。

【0015】

本発明の組成物に含まれるカラギーナン（好ましくは、カッパ及び／又はイオタタイプ）の含有量は、総量で、組成物全量に対して0.02～5.0質量%、より好ましくは0.03～3.0質量%、更に好ましくは0.05～1.5質量%である。

【0016】

前記したように、本発明の組成物はpHが7以下であることを特徴とする。好ましくはpHが3～7、より好ましくは5～7の範囲である。該範囲のpHの組成物中において、5-HT₃受容体拮抗剤（好ましくはセロトニン剤）が安定に存在するからである。

【0017】

本発明者は、pH8～3の水溶液中における、各セトロン剤（アザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン、またはオンダンセトロン）の安定性を調査した。すなわち、各セトロン剤の水溶液（0.1w/w%）を、塩酸又は水酸化ナトリウムで各種pH（8～3）に調整し、40℃にて3ヶ月間保存した後、溶液の外観と味を観察した。その結果、いずれのセトロン剤についても、pH8の水溶液は微黄色に着色したが、一方、pH3～7の水溶液は無色であり、pH3～7の水溶液中でセトロン剤が安定に存在することを見出した。この結果と同様に、pH3～7（好ましくはpH5～7）の水系ゲルにおいても、5-HT₃受容体拮抗剤（好ましくはセロトニン剤）が安定に存在する。

【0018】

したがって、本発明の組成物は、前記pHに安定に調整されるため、pH調節剤及び／又は緩衝剤を含むことができる。pH調節剤としては、具体的にはクエン酸とその塩、リン酸とその塩、希塩酸、酒石酸、dl-リンゴ酸又はコハク酸等の有機酸塩が挙げられる。緩衝剤としては、具体液にはクエン酸、グルタミン酸、酒石酸、dl-リンゴ酸又はコ

ハノ取寸の取、ての金属塩類などが手付けれる。

【0019】

本発明の組成物は、5-HT₃受容体拮抗剤またはその塩（有機酸塩もしくは無機酸塩）、ゲル化剤（好ましくはカッパもしくはイオタタイプのカラギーナンまたはペクチン）、及び水を含むすれば、ゼリー状経口医薬組成物の品質としてほぼ満足でありうる。しかしながら、さらに成形性を高めたり、離水性を低下させたり、より良好な品質を得るために、任意の成分を含むさせることができる。任意成分としては、例えば、増粘剤、カリウムまたはナトリウムの水溶性塩類、還元剤、多価アルコール、緩衝剤、防腐剤、甘味料、及び香料などが挙げられる。

【0020】

本発明の組成物は、前記任意成分のうち増粘剤を含むことが好ましい。増粘剤としては、例えばローカストビーンガム、アラビアゴム、トラガント、デキストリン、デキストラン、アラビノガラクトタン、プルラン、カルメロースナトリウム、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コポリドン、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、マクロゴールなどが挙げられる。これらを単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0021】

前記増粘剤のうち、カロブ（Carob）樹から抽出されるガラクトマンナン多糖増粘剤のローカストビーンガムが好ましく例示される。ローカストビーンガムは、ゲル化剤であるカラギーナンと組み合わせられると、より高いゼリー強度と低い離水性を有する組成物を与え得るからである。これは、カラギーナンのダブルヘリックス部に、ガラクトマンナン多糖増粘剤のローカストビーンガムのマンナン部が会合して、複合ジャンクゾーンが形成されることにより、強いゲルが形成されるためであると考えられることができる。

また、ローカストビーンガムは、ペクチンと組み合わせられることによってより低い離水性を有するゼリー状組成物を与え得る。

【0022】

本発明の組成物における増粘剤の含有量は、増粘剤の種類によって適宜選択すればよいが、目安としては、組成物全量に対して、0.02～5質量%、より好ましくは0.03～3質量%、更に好ましくは0.05～2質量%程度である。例えば、ローカストビーンガムであれば、0.05～2質量%である。

増粘剤を含むことにより、さらにゲルが補強されるので、脆くて離水し易い傾向が改善されたゼリー状組成物が得られる。

【0023】

本発明の組成物は、カルシウムなどの二価の金属イオン、三価の金属イオン又はカリウムイオンを含むことも好ましい。特に、本発明の組成物に含まれるゲル化剤の少なくとも一部が、ペクチン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、マンナン、グルコマンナン、カラギーナン、キサンタンガム、タマリンド種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、カシアガム、タラガム、グアーガム、サイリウムシートガム、ガッティガム等である場合に、前記金属イオンによりゲル化が促進される。

前記金属イオンのうち、カルシウム又はカリウムイオン等の金属イオンの水溶性塩類（塩化物、リン酸塩、硫酸等の無機塩、又は乳酸、クエン酸等の有機酸塩等）を含むことにより、ゼリー化とその安定性の増進に対して有用であることが分かった。

また、該カルシウム又はカリウムイオン等の塩は本発明のゼリー剤に強度を与えることができるので、これらを用いることで、食感（歯ごたえなど）の異なるゼリー剤を好みに応じて製造することができる。

【0024】

本発明の組成物における金属イオン塩類の含有量は、ゲル化剤の種類及び量によって異なるが、例えば、ゲル化剤がカラギーナンであれば、カラギーナンの添加量に対して1～15質量%、より好ましくは2～12質量%、更に好ましくは4～10質量%である。

【 0 0 2 5 】

本発明の組成物は、前記任意成分のうち還元剤を含むことも好ましい。還元剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ビタミンE、BHA、BHT、アスコルビン酸、塩酸システイン、チオグリコール酸ナトリウム、チオリンゴ酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムなどが挙げられる。好ましくは、汎用性やコストの面からピロ亜硫酸ナトリウム又はアスコルビン酸などが挙げられる。

【 0 0 2 6 】

還元剤を含有させることにより、本発明の組成物である経口医薬の着色等の経時変化に及ぼす酸素や光の影響を軽減することができる。組成物における還元剤の含有量は、その種類に応じて適宜決定され、内服製剤に対する医薬品添加物として認められている量の範囲に基づいて設定される。

また後述の試験例で示されているように、還元剤存在下で製造された本発明の組成物は変色が防止され得る。この変色は、5-HT₃受容体拮抗剤の分解によるものであると推定される。前記変色を防止するには、該製造における加熱工程において還元剤が存在することが特に好ましい。

【 0 0 2 7 】

前記したように、本発明のゼリー状組成物には、味、香り、口当たり及び飲みやすさ等の性質を調整する目的で、多価アルコール類、甘味料、香料、防腐剤などを含有することができる。

多価アルコール類としては、グリセリン、プロピレングリコール、D-ソルビトール、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、スクラロース等が挙げられ、

甘味料としては、果糖、精製白糖、バラチノース、トレハロース、オリゴ糖、アスパルテーム、異性化糖、果糖、黒砂糖、サッカリン、サッカリンナトリウム、アマチャ、アマチャ末、ステビオシド、カンゾウ、カンゾウエキス、ブドウ糖、水アメ、アメ粉、還元麦芽糖水アメ、寒梅粉等が挙げられ、

香料としては、ウイキョウ、ウイキョウ油、オレンジ、オレンジエキス、オレンジエッセンス、オレンジ油、ハッカ水、ハッカ油、ハチミツ、d-ボルネオール、dl-メントール、l-メントール、ユーカリ油、ラベンダー油、レモン油、ローズ油、シュガーフレーバー、バニラフレーバー、バニリン、チョコレートフレーバーA22736、フルーツフレーバー、チェリーフレーバー、エチルバニリン、各種の果汁等が挙げられ、

防腐剤としては、例えば安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸イソブチル、同イソブチル、同エチル、同ブチル、同プロピル、同メチル等の医薬品添加物として認められている防腐剤が挙げられる。

これらの添加量は各々、内服製剤に対して医薬品添加物として使用実績的に認められている量の範囲に基づいて設定される。

【 0 0 2 8 】

本発明の組成物は、セルフメディケーションに適した使い捨て容器に充填して経口医薬とされることが好ましい。該使い捨て容器、及び充填方法としては、特開平9-194346に記載されたような容器及び方法を用いることができる。

また、該容器は遮光タイプであることが好ましい。遮光タイプの容器とは、例えば褐色等に着色した容器が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

本発明の組成物は、5-HT₃受容体拮抗剤を含むこと以外は、通常のゼリー状組成物の製造方法にしたがって製造することができ、本発明の経口医薬は、それを容器に含有させることで製造することができる。

例えば、本発明の組成物は5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤及び水の混合物を攪拌することで製造することができ、好ましくは5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤、還元剤及び水の混合物を攪拌することで製造することができる。

具体的には、例えば以下の工程にしたがって製造されうるが、これに限定されることは

ない。

【0030】

第1工程：調製槽に精製水と緩衝剤を秤取し約室温又は加熱して攪拌溶解する

第2工程：pH調整剤を添加する

第3工程：5-HT₃受容体拮抗剤及び還元剤を添加し、加熱攪拌溶解する

第4工程：ゲル化剤及び必要に応じて増粘剤を添加し、加熱攪拌溶解する

第5工程：防腐剤、香料、甘味料等を添加し、1時間加熱し殺菌する

第6工程：調製槽内の薬液温度を加温保持しつつ、セルフメディケーションに適した一回飲みきり型の使い捨て容器に分注充填する

第7工程：冷却装置で冷却・固化させて、包装機によりビロー包装し、経口医薬とする

【0031】

各工程で用いられる成分（5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤、還元剤など）の種類及び配合量は、前記した本発明の組成物の成分の種類及び含有量と同様にすればよい。

第3工程で用いられる5-HT₃受容体拮抗剤は、好ましくはセロトン剤（アザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロンもしくはオンダンセトロンなど）であり、通常塩酸塩として添加される。

第3～5工程の加熱温度は、60～95℃（好ましくは80～90℃）である。

還元剤の添加は、5-HT₃受容体拮抗剤の添加（第3工程）と同時、あるいはその直後に添加されるのが好ましい。すなわち、本発明の組成物の製造における加熱工程は、還元剤の存在下で行われることが好ましい。

【0032】

以下、実施例及び試験例を参照して、本発明をさらに詳細に説明するが、これらにより本発明の範囲が限定されることはない。

【実施例】

【0033】

<実施例1>

前述の調製方法に準じて、ゼリー状組成物の経口医薬を製造した。

すなわち、調製槽にて、精製水（107.23g）とクエン酸（0.12g）とクエン酸ナトリウム（1g）の混合物を室温または成り行き温度にて攪拌して溶解させた。この溶液のpHは6.5であった。これに塩酸グラニセトロン（147.4mg）、およびピロ亜硫酸ナトリウム（0.1g）を添加し、80～90℃にて攪拌して溶解させた。これにカッパカラギーナン（0.4g）、イオタカラギーナン（0.9g）、及びローカストビーンガム（0.4g）、デキストリン（5g）、ポリアクリル酸ナトリウム（4mg）を添加し、80～90℃にて攪拌して溶解させた。さらに、D-ソルビトール（56g）、グリセリン（27g）、パラオキシ安息香酸プロピル（0.5g）、香料（微量）を添加し、さらに精製水を適宜加えて全体で198gになるように調整した。これを80～90℃にて1時間加熱して殺菌処理した。

調製槽内の薬液温度を維持しながら、飲みきり型の使い捨て容器に分注充填した（3g）。分注後、冷却装置にて冷却・固化させて、包装機によりビロー包装した。

【0034】

<実施例2～34および比較例1>

以下、実施例1と同様にして、下記表1～7の処方に従い、実施例2～34、及び比較例1のゼリー状組成物の経口医薬を製造した。

【0035】

成分 及び pH	配合量				
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 1.47.4mg	塩酸 アザセトロン 7.28.8mg	塩酸 トロピセトロン 3.72.2mg	塩酸 ラモセトロン 6.6mg	塩酸 オンダンセトロン 3.30mg
カップカラギーナン (三晶株式会社製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶株式会社製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
ローカストビーンガム (CPケルコ社 三栄源FFI)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
デキストリン (日局 14: 日薬化学)	5g	5g	5g	5g	5g
クエン酸 (日局 14)	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g
クエン酸ナトリウム (日局 14)	1g	1g	1g	1g	1g
ポリアクリル酸ナトリウム (日 本純薬株式会社製)	4mg	4mg	4mg	4mg	4mg
D-ソルビトール (日局 14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局 14)	27g	27g	27g	27g	27g
ピロ亜硫酸ナトリウム (大東化学社製)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシアニソキシ酸 プロピル (日局 14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
精製水を加えて全量を 198g に調整し、容器に充填。					

【 0 0 3 6 】

成分 及び pH	配合量				
	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
カッパカラギーナン (三晶併製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶併製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
ローカストビーンガム (CPケルコ社、三栄源)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
ヒドロキシプロピル セルロース (信越化学併製)	2g	2g	2g	2g	2g
クエン酸 (日局 14)	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
磷酸水素二ナトリウム	2g	2g	2g	2g	2g
サッカリンナトリウム (日局 14)	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g
D-ソルビトール (日局 14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局 14)	27g	27g	27g	27g	27g
アスコルビン酸 (日局 14)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局 14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6	6	6	6	6
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填。					

【 0 0 3 7 】

成分 及び pH	配合量				
	実施例 1 1	実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4	実施例 1 5
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン7 28.8mg	塩酸 トロピセトロン3 72.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン3 30mg
カッパカラギーナン 三晶俤	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン 三晶俤	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
グアーガム (三栄源 FFI)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
カゼイン三晶俤	3g	3g	3g	3g	3g
クエン酸 (日局 14)	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g
クエン酸ナトリウム (日局 14)	1g	1g	1g	1g	1g
プルラン	10g	10g	10g	10g	10g
還元麦芽糖水あめ (三栄源 FFI)	40g	40g	40g	40g	40g
グリセリン (日局 14)	27g	27g	27g	27g	27g
ピロ亜硫酸ナトリウム (大東化学社製)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局 14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6	6	6	6	6
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填。					

【 0038 】

成分 及び pH	配合量				
	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン3 72.2mg	塩酸 ラモセトロン6 6mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
ペクチン (三晶精製)	0.4 g	0.4 g	0.4 g	0.4 g	0.4 g
イオタカラギーナン (三晶精製)	0.9 g	0.9 g	0.9 g	0.9 g	0.9 g
カッパカラギーナン (三晶精製)	0.4 g	0.4 g	0.4 g	0.4 g	0.4 g
キサンタンガム (三晶精製)	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g
カルメロースナトリウム	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g
クエン酸 (日局 14)	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g
リン酸水素二ナトリウム (日局 14)	2 g	2 g	2 g	2 g	2 g
D-ソルビトール (日局 14)	40 g	40 g	40 g	40 g	40 g
グリセリン (日局 14)	27 g	27 g	27 g	27 g	27 g
ピロ亜硫酸ナトリウム (大東化学社製)	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局 14)	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
精製水を加えて全量を198 gに調整し、容器に充填。					

【 0 0 3 9 】

成分 及び pH	配合量				
	実施例 2 1	実施例 2 2	実施例 2 3	実施例 2 4	実施例 2 5
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
ペクチン (三晶(株)製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
寒天 (伊那食品工業(株))	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶(株)製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
デキストリン (日局 14 : 日薬化学)	5g	5g	5g	5g	5g
クエン酸 (日局 14)	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
クエン酸ナトリウム (日局 14)	1g	1g	1g	1g	1g
精製白糖 (日局 14)	40g	40g	40g	40g	40g
グリセリン (日局 14)	20g	20g	20g	20g	20g
ピロ亜硫酸ナトリウム (大東化学社製)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局 14)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	5	5	5	5	5
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填。					

【 0 0 4 0 】

成分 及び pH	配合量				
	比較例 1	実施例 2 6	実施例 2 7	実施例 2 8	実施例 2 9
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
カッパカラギーナン (三晶併製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	—
イオタカラギーナン (三晶併製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
ローメトキシル ペクチン	—	—	—	—	0.4g
ローカストビーンガム (CPケルコ社, 三栄源FFI)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
デキストリン (日局14: 日源化学)	5g	5g	5g	5g	5g
クエン酸 (日局14)	0.3g	0.8g	0.12g	0.5g	1g
クエン酸ナトリウム (日局14)	1g	1g	1g	0.8g	0.5g
ポリアクリル酸ナトリ ウム (日本純薬併製)	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g
D-ソルビトール (日局14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局14)	27g	27g	27g	27g	27g
ピロ亜硫酸ナトリウム (大東化学社製)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	8	7	6	5	3
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填。					

【 0 0 4 1 】

成分 及び pH	配合量				
	実施例 3 0	実施例 3 1	実施例 3 2	実施例 3 3	実施例 3 4
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
カッパカラギーナン (三晶製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
ローカストビーンガム (Pケルコ社 三栄源 FFI)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
デキストリン (日局 14: 日薬化学)	5g	5g	5g	5g	5g
クエン酸 (日局 14)	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g
クエン酸ナトリウム (日局 14)	1g	1g	1g	1g	1g
ポリアクリル酸ナトリウム (日 本純薬製)	4mg	4mg	4mg	4mg	4mg
D-ソルビトール (日局 14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局 14)	27g	27g	27g	27g	27g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局 14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填。					

【 0 0 4 2 】

< 試験例 1 >

本発明のゼリー状組成物の安定性に及ぼす pH の影響

実施例 26 ～ 29 及び比較例 1 で得られたゼリー状組成物（ゲル化剤と緩衝剤の種類及び量を調整することで、pH を 3 ～ 8 に調整したもの）を、アンプルに封入した経口医薬、及びスティックに充填した経口医薬について、安定性試験を実施した。

1) アンプル封入品は、70℃、2週間という条件下での保存試験とした

2) スティック充填品は、室温保存及び40℃75%RHで1箇月及び2箇月間という条件下での保存試験とした

保存後の組成物の色を観察した。それらの観察結果を表8に示す。

【 0 0 4 3 】

【 表 8 】

	製造 直後	スティック品 室温 2箇月	アンプル品 70℃ 2週間	スティック品 40℃75% 1箇月	スティック品 40℃75% 2箇月
実施例 26 (pH7)	無色	無色	無色	無色	無色
実施例 27 (pH6)	無色	無色	無色	無色	無色
実施例 28 (pH5)	無色	無色	無色	無色	無色
実施例 29 (pH3)	無色	無色	無色	無色	無色
比較例 1 (pH8)	無色	無色	微黄色	無色	微黄色

【 0 0 4 4 】

表8に示された通り、実施例 26 ～ 29、及び比較例 1 の経口医薬組成物はいずれも、

へリイック品の坐薬体付品およびスティック品の40℃75%RH2箇月保存品については、実施例26～29では無色のままであるのに対し、比較例1では着色が見られた。すなわち、pHが3～7の組成物は、pHが8である組成物と比較して安定なことがわかる。

【0045】

<試験例2>

本発明のゼリー状組成物の安定性に及ぼす還元剤の影響

上記実施例1～5で得られたゼリー状組成物、および実施例30～34で得られたゼリー状組成物（還元剤であるピロ亜硫酸ナトリウムを含まないこと以外は、実施例1～5と同様である）をアンプルに封入した経口医薬（アンプル封入品）を、80℃で保存した。調製直後、ならびに80℃で5時間及び10時間保存したものの色調を観察した。それらの結果を表9に示す。

【0046】

【表9】

	調製直後	5時間後	10時間後
実施例1	無色	無色	無色
実施例2	無色	無色	無色
実施例3	無色	無色	無色
実施例4	無色	無色	無色
実施例5	無色	無色	無色
実施例30	無色	やや帯黄色	微黄色
実施例31	無色	微黄色	微黄色
実施例32	無色	微黄色	黄色
実施例33	無色	無色	やや帯黄色
実施例34	無色	微黄色	微黄色

【0047】

表9に示されたように、実施例30～34の組成物は時間とともに変色していくのに対し、実施例1～5の組成物は無色のまま変化が見られない。これは、還元剤の添加により、組成物が安定化されていることを示す。

【0048】

<試験例3>

本発明ゼリー状組成物の観察結果

実施例1～25で得られた組成物を、アンプルに封入した経口医薬、及びスティックに充填した経口医薬について、安定性試験を実施した。試験条件は試験例1と同様である。いずれの経口医薬の組成物の色も、無色のまま変化が認められず、また離漿等の外観変化も認められなかった。

【産業上の利用可能性】

【0049】

本発明は、5-HT₃受容体拮抗物の経口投与を必要とする癌患者、高齢者又は嚥下障害者に対して、反射的な嘔吐を伴わない剤型の製剤を提供することができる。また本発明は、前記製剤を、服用に際し取り扱いしやすい容器に封入または包装することにより、セルフメディケーションが容易な経口医薬を提供することができる。

【要約】

【課題】 5-HT₃受容体拮抗剤を含有し、保存安定性がよく、離礁が少なく均一性及び外観がよく、喉ごしがよく服用しやすい、セルフメディケーションに適した経口医薬組成物を、癌患者、高齢者又は嚥下障害者に対して提供する。

【解決手段】 5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤および水を含み、pHが3～7であるゼリー状経口医薬組成物。

特に、前記ゲル化剤がカラギーナン、ローメトキシルペクチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、マンナン、コンニャク、コンニャクマンナン、グルコマンナン、キトサン、キサントガム、タマリンド種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、カシアガムである前記医薬組成物。好ましくは、増粘剤をさらに含む医薬組成物。

【選択図】 なし

5 9 1 0 4 1 1 3 0

20010510

住所変更

埼玉県さいたま市三条町5 1 番地
太田製薬株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/012835

International filing date: 12 July 2005 (12.07.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-205043
Filing date: 12 July 2004 (12.07.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 18 August 2005 (18.08.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse